

Hallucinaties en levendige dromen bij metoprololgebruik

A.I.A. AHMED, P.J.W.B VAN MIERLO, J.A. VAN WAARDE, P.A.F. JANSEN

SAMENVATTING Een 71-jarige man had sinds 2 jaar complexe visuele hallucinaties en levendige dromen. Deze waren ontstaan na het starten van behandeling met metoprolol. Na omzetting van metoprolol in atenolol waren de klachten binnen 5 dagen verdwenen. De bijwerkingen van bèta-antagonisten op het centrale zenuwstelsel zijn zeldzaam. Het onderliggende mechanisme van deze bijwerkingen is niet helder. Lipofiele bèta-antagonisten kunnen de bloed-hersenbarrière passeren, in tegenstelling tot hydrofiele. Artsen moeten alert zijn op dergelijke bijwerkingen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)2, 117-121]

TREFWOORDEN bèta-antagonisten, bijwerkingen, dromen, hallucinaties, metoprolol

Bèta-antagonisten, ook wel bèta-adrenerge receptorantagonisten of bètablokkers genoemd, worden met succes toegepast bij de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen (Brophy e.a. 2001; Waagstein e.a. 1993). De in de literatuur beschreven bijwerkingen van bèta-antagonisten op het centrale zenuwstelsel (CZS) zijn hallucinaties, slaapstoornissen, nachtmerries/levendige dromen, insulten, delirium, depressie en psychose; deze kunnen binnen één week na het starten van bèta-antagonisten optreden (Fisher e.a. 2002). Ze hangen vaak samen met hoge doseringen (Fisher e.a. 2002; Gengo e.a. 1985). Er is echter ook een aantal casussen beschreven waarbij het ging om lage doseringen (Drayer 1987; Fisher e.a. 2002; Sirois 2006). In het algemeen zijn de CZS-bijwerkingen zeldzaam en is de incidentie niet goed bekend. Patiënten schamen zich meestal voor deze vreemde gewaarwordingen, waardoor ze deze verzwijgen voor de arts.

In Nederland zijn er in de periode 2001-2008 acht meldingen van nachtmerries ontvangen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb na

het gebruik van een bèta-antagonist bij ouderen (tabel 1). De laatste jaren is vooral bij ouderen boven de 70 jaar het aantal voorschriften van bètablokkers toegenomen: in 2007 steeg het aantal voorschriften bij ouderen in Nederland tot 3.588.595, terwijl er in 2002 2.136.783 voorschriften waren (bron: GIP/College voor zorgverzekeringen). Hierdoor is te verwachten dat het aantal gemelde bijwerkingen van bètablokkers zal stijgen.

In dit artikel beschrijven wij een 71-jarige man met complexe visuele hallucinaties en levendige dromen waarschijnlijk op basis van metoprololgebruik.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een vitale, 71-jarige zelfstandig wonende man, werd op de polikliniek Geriatrie onderzocht in verband met duizeligheidsklachten. Daarnaast klaagde hij ook over visuele hallucinaties en levendige dromen. Zijn voorgeschiedenis vermeldde diabetes mellitus, *transient ischaemic attack*, myocardinfarct, benigne paroxismale posi-

TABEL 1 Top 10 gemelde bijwerkingen bij het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb op bètablokkers bij personen > 65 jaar

Gemelde bijwerking	Aantal meldingen
Alopecia	19
Huiduitslag	14
Pruritus	13
Duizeligheid	12
Bradycardie	10
Misselijkheid	10
Dyspnoe	10
Paresthesiën	9
Myalgie	8
Nachtmerries	8

tieduizeligheid, subtotale colectomie wegens coloncarcinoom (T1NoMo), amblyopie van het linker oog en hypercholesterolemie. Zijn psychiatrische voorgeschiedenis was blanco.

Bij zijn eerste bezoek klaagde patiënt over aanvalsgewijze draaiduizeligheid, gedurende enkele seconden, zonder bewustzijnsdaling of misselijkheid. De klachten traden vooral op in een drukke omgeving en bij geestelijke inspanning. Daarnaast meldde hij sinds twee jaar vreemde mensen in zijn huis te zien en levendige dromen te hebben. De hallucinaties traden 's avonds en 's nachts meer op dan overdag. Op het moment van de hallucinaties was zijn realiteitstoetsing verstoord, maar achteraf besefte hij wel het irreële karakter. De inhoud van zijn dromen betrof voornamelijk dat er dingen misgingen bij het voorbereiden van maaltijden tijdens zijn vroegere werk als voedingsassistent. Zowel de hallucinaties als de dromen waren het laatste jaar toegenomen tot een dagelijkse frequentie.

Sinds 2 jaar gebruikte hij metoprolol met gereguleerde afgifte, voorgeschreven door de cardioloog na een myocardinfarct; aanvankelijk 100 mg/dag, maar na één jaar verhoogd tot 200 mg/dag. Daarnaast gebruikte hij acetylsalicylzuur 80 mg 1 dd, nitraatpleister 37,4 mg 1 dd, diltiazem 200 mg 1 dd, ezetimibe 10 mg 1 dd, pravastatine 40 mg 1 dd, glimepiride 6 mg 1 dd, acarbose 100 mg 3 dd, insuline vv, tamsulosine met gereguleerde afgifte 0,4 mg 1 dd en lansoprazol 30 mg 1 dd.

Intern en neurologisch onderzoek liet behoudens een beperkte visus (links: 0,0; rechts: 0,50) geen bijzonderheden zien. De duizeligheid deed denken aan een hyperventilatiesyndroom, wat verder aanemelijk kon worden gemaakt met een hyperventilatie-provocatietest.

Bij psychiatrisch onderzoek werden behalve de eerder genoemde visuele hallucinaties geen andere bijzonderheden vastgesteld; met name waren er geen aanwijzingen voor een delier. De geconsulteerde psychiater bevestigde deze bevindingen. Op de Mini Mental State Examination (MMSE) scoorde hij 27 (uit maximaal 30) bij een laag opleidingsniveau. Laboratoriumonderzoek en computertomografie van de hersenen lieten geen afwijkingen zien.

Er werd gedacht aan metoprolol als oorzaak van de hallucinaties en levendige dromen, vanwege de tijdsrelatie tussen het gebruik van de metoprolol en het ontstaan van de klachten, en omdat in de literatuur bijwerkingen op het CZS zijn beschreven bij het gebruik van bèta-antagonisten (Fisher e.a. 2002; Sirois 2006; Van der Vleuten e.a. 2005; Iranzo en Santamaria 1999). In overleg met de cardioloog werd metoprolol vervangen door atenolol 100 mg 1 dd. Hierna verdwenen zowel de visuele hallucinaties als de levendige dromen binnen 5 dagen.

Bij controle na 3 maanden bleek patiënt nog steeds klachtenvrij. Bij gebruik van de atenolol waren de duizeligheidsklachten echter niet verdwenen. Na uitleg over het hyperventilatiesyndroom kon patiënt vervolgens wel beter met zijn klachten omgaan.

BESPREKING

Bij onze patiënt bleek er een relatie te bestaan tussen de start van metoprololgebruik en het begin van de visuele hallucinaties en de dromen. Na het verhogen van de dosering naar 200 mg/dag waren de klachten intenser en dagelijks geworden. Volgens de causaliteitsschaal van Naranjo e.a. (1981) is het waarschijnlijk dat deze bijwerkingen door metoprolol werden veroorzaakt (tabel 2).

TABEL 2 De schaal van Naranjo e.a. (1981), een gemodificeerde schaal voor het vaststellen van een mogelijke bijwerking en de causaliteitsbepaling, en score bij beschreven patiënt

Klinische verschijnselen		Ja	Nee	Onbekend	Score bij patiënt A
1	Zijn er eerdere, overtuigende, meldingen van deze bijwerking bekend?	+1	0	0	+1
2	Trad de veronderstelde bijwerking op na het geven van het verdachte geneesmiddel?	+2	-1	0	+2
3	Verminderden de verschijnselen na het stoppen van het verdachte geneesmiddel of na het toedienen van een specifieke antagonist?	+1	0	0	+1
4	Leidde hernieuwde toediening van het verdachte geneesmiddel opnieuw tot de verschijnselen?	+2	-1	0	0
5	Zijn er alternatieve verklaringen voor het optreden van de veronderstelde bijwerking?	-1	+2	0	+2
6	Leidde het toedienen van een placebo opnieuw tot de veronderstelde bijwerking?	-1	+1	0	0
7	Zijn er toxische spiegels van het geneesmiddel aangetoond in enige lichaamsvloeistof?	+1	0	0	0
8	Verergerde de veronderstelde bijwerking bij dosisverhoging of verminderde deze bij dosisverlaging?	+1	0	0	+1
9	Heeft de patiënt eerder soortgelijke verschijnselen vertoond na gebruik van hetzelfde of een soortgelijk geneesmiddel?	+1	0	0	0
10	Is de bijwerking bevestigd door een objectief gegeven?	+1	0	0	0
Totale score					+7

Totaalscore kan variëren tussen -3 en +12:

9 of hoger: zeker een bijwerking van medicijnen;

5-8: waarschijnlijk bijwerking;

1-4: mogelijk bijwerking;

0 of lager: bijwerking twijfelachtig.

Gezien de duur (2 jaar) van de klachten, het invaliderende karakter ervan en het verdwijnen van de klachten na het staken van de medicatie werd besloten geen *rechallenge* te doen.

Van der Vleuten e.a. (2005) beschreven een 53-jarige man die een delirium kreeg na het starten van behandeling met metoprolol (50 mg 2 dd); de klachten verdwenen binnen 24 uur na het staken van het gebruik van metoprolol. Hoewel onze patiënt veel ouder was en meer comorbiditeit had, was er bij hem geen sprake van een delier.

Iranzo en Santamaria (1999) beschreven twee patiënten met een *rapid eye movement* (REM)-slaapgebonden gedragsstoornis geïnduceerd door bisoprolol; één patiënt kreeg een dosering van 2,5 mg/dag en de ander 10 mg/dag. Onze patiënt klaagde over levendige dromen. Omdat de hallucinaties ook overdag optraden, werd geen elektroencefalogram vervaardigd. Daarmee hadden we een relatie met de REM-slaap kunnen leggen.

De CZS-bijwerkingen komen niet alleen voor bij orale toediening van bètablokkers, maar ook bij

lokale toediening van het middel, zoals bij het gebruik van oogdruppels timolol (Munroe e.a. 1985; Shore e.a. 1987).

Het onderliggende mechanisme van het ontstaan van CZS-bijwerkingen door bèta-antagonisten is niet helder (McAinsh en Cruickshank 1990). De bijwerkingen zouden mogelijk veroorzaakt kunnen worden door de blokkade van bèta₂-receptoren en/of 5-hydroxytryptamine(5-HT)-receptoren (Conant e.a. 1989). Echter, bèta-antagonisten zijn minder effectief bij ouderen, door een lage synthese van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) in reactie op receptorstimulatie, waardoor ook andere mechanismen voor de CZS-bijwerkingen aannemelijk zijn. Lipofiele bèta-antagonisten zoals metoprolol kunnen de bloed-hersenbarrière passeren, in tegenstelling tot de hydrofiele bèta-antagonisten zoals atenolol. Wellicht verklaart dit waardoor bij onze patiënt de hallucinaties en dromen snel verdwenen na de omschakeling van metoprolol naar atenolol. Deze bijwerkingen van bèta-antagonisten op het CZS zijn echter dus-

danig zeldzaam dat in het algemeen het exclusief voorschrijven van hydrofiele bèta-antagonisten aan ouderen niet nodig is.

Bij onze patiënt werd differentiaaldiagnostisch ook gedacht aan het syndroom van Charles Bonnet. Hierbij is sprake van complexe visuele pseudohallucinaties, geheel of gedeeltelijk met behoud van inzicht, afwezigheid van primaire of secundaire wanen, de afwezigheid van hallucinaties in andere zintuiglijke modaliteiten, en intacte realiteitstoetsing, bij patiënten met (ernstige) visusproblemen (Teunisse e.a. 1997). De prevalentie bij ouderen boven 65 jaar met verminderde visus (visus van het beste oog < 0,3) is 10-15%, dus dit syndroom kan bij ouderen vaker worden verwacht (De Baerdemaeker e.a. 2009; Teunisse e.a. 1995). Gezien het ontbreken van een volledig intacte realiteitstoetsing en eerder genoemde argumenten werd het syndroom van Charles Bonnet bij onze patiënt minder waarschijnlijk geacht.

CONCLUSIE

Bij deze patiënt werden de lang bestaande visuele hallucinaties en levendige dromen zeer waarschijnlijk veroorzaakt door metoprolol. De bijwerkingen op het CZS van lipofiele bèta-antagonisten zijn zeldzaam. Gezien het toenemend aantal voorschriften van bèta-antagonisten, ook aan oudere patiënten, moeten artsen alert zijn op het optreden van deze bijwerkingen, omdat ze invaliderend kunnen zijn.

LITERATUUR

Baerdemaeker, E. De, Bouckaert, F., & D'haenen, H. (2009). Het syndroom van Charles Bonnet en dementie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 51, 189-193.

Brophy, J.M., Joseph, L., & Rouleau, J.L. (2001). Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 134, 550-560.

Conant, J., Engler, R., Janowsky, D., e.a. (1989). Central nervous system side effects of beta-adrenergic blocking agents with high and low lipid solubility. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 13, 656-661.

Drayer, D.E. (1987). Lipophilicity, hydrophilicity, and the central nervous system side effects of beta-blockers. *Pharmacotherapy*, 7, 87-91.

Fisher, A.A., Davis, M., & Jeffery, I. (2002). Acute delirium induced by metoprolol. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 16, 161-165.

Gengo, F.M., Ermer, J.C., Carey, C., e.a. (1985). The relationship between serum concentrations and central nervous system actions of metoprolol. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 48, 101-106.

Iranzo, A., & Santamaria, J. (1999). Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder. *The American Journal of Medicine*, 107, 390-392.

McAinsh, J., & Cruickshank, J.M. (1990). Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacology and Therapeutics*, 46, 163-197.

Munroe, W.P., Rindone, J.P., & Kershner, R.M. (1985). Systemic side effects associated with the ophthalmic administration of timolol. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 19, 85-89.

Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., e.a. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30, 239-245.

Shore, J.H., Fraunfelder, F.T., & Meyer, S.M. (1987). Psychiatric side effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 7, 264-267.

Sirois, F.J. (2006). Visual hallucinations and metoprolol. *Psychosomatics*, 47, 537-538.

Teunisse, R.J., Cruysberg, J.R.M., Hoefhagels, W.H.L., e.a. (1997). Visuele hallucinaties bij psychisch gezonde visueel gehandicapte personen: het syndroom van Charles Bonnet. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 2562-2566.

Teunisse, R.J., Cruysberg, J.R.M., Verbeek, A.L.M., e.a. (1995). The Charles Bonnet syndrome: a large prospective study in the Netherlands. *British Journal of Psychiatry*, 166, 254-257.

Vleuten, P.A. van der, Zijlstra, F., van den Berg, F., e.a. (2005). Delirant beeld toegeschreven aan het gebruik van metoprolol. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149, 2183-2186.

Waagstein, F., Bristow, M.R., Swedberg, K., e.a. (1993). Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, 342, 1441-1446.

AUTEURS

A.I.A. AHMED was als arts in opleiding tot klinisch geriater verbonden aan de afdeling Geriatrie, Alysis zorggroep, locatie Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem en is thans verbonden aan GGZ Noord- en Midden Limburg, RCG Venlo, Kliniek Ouderen, Venlo.

P.J.W.B. VAN MIERLO is als klinisch geriater verbonden aan de afdeling Geriatrie, Alysis zorggroep, locatie Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

J.A. VAN WAARDE is als psychiater verbonden aan de afdeling Psychiatrie, Alysis zorggroep, locatie Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem.

P.A.F. JANSEN is als klinisch geriater en klinisch farmacoloog verbonden aan de afdeling Geriatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentieadres: A.I.A. Ahmed, GGZ Noord- en Midden Limburg, RCG Venlo - Kliniek ouderen, Tegelseweg 210, 5912 BL Venlo.

E-mail: amirahmed99@hotmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 22-7-2009.

SUMMARY

Hallucinations and vivid dreams by use of metoprolol – A.I.A. Ahmed, P.J.W.B van Mierlo, J.A. van Waarde, P.A.F. Jansen –

A 71-year-old man had had visual hallucinations and vivid dreams for two years after starting to take metoprolol. When metoprolol was replaced by atenolol the patient's symptoms disappeared within five days. Side-effects of beta-blockers on the central nervous system are relatively uncommon. The mechanisms underlying these side-effects are not fully understood. Lipophilic beta-blockers can cross the blood-brain barrier, whereas hydrophilic beta-blockers cannot. Doctors need to be alerted to the varying side-effects of specific beta-blockers.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)2, 117-121]

KEY WORDS beta-blockers, dreams, hallucinations, metoprolol, side-effects